proLékaře.cz | 2.7.2025

Majú bunkové terapie budúcnosť v liečbe extrapyramidových ochorení? ÁNO

Liečba Parkinsonovej choroby (Pch) urobila za posledné polstoročie zásadný pokrok. Stále ale nedokážeme ovplyvniť vlastný chorobný proces, spomaliť úbytok alebo nahradiť neuróny podliehajúce neurodegenerácii. Klinické štúdie s potenciálne neuroprotektívnymi (resp. ochorenie modifikujúcimi) liekmi nepriniesli želané výsledky. Nedávno bol publikovaný prehľadový článok o súčasnom stave génovej liečby Pch s príznačným názvom „Parkinson's disease gene therapy: success by design meets failure by efficacy" (Génová liečba Parkinsonovej choroby: úspechy pri dizajne sa stretávajú s nedostatočnou účinnosťou) [1].

Aj keď je Pch neurodegeneratívnym ochorením celého nervového systému, predsa len neurodegenerácia postihuje predilekčne nigrostriatálne dopaminergné neuróny. Transplantácia by mohla efektívne obnoviť alebo nahradiť stratu týchto buniek. Prvé zaslepené klinické štúdie s transplantáciou fetálnych dopaminergných neurónov v deväťdesiatych rokoch minulého storočia nepriniesli očakávané výsledky [2,3] a vyvolali aj oprávnenú diskusiu o etických aspektoch takejto liečby a takýchto klinických štúdií. Aj vďaka týmto štúdiám pretrváva negatívny postoj k bunkovej liečbe (CRT) Pch. Od vtedy však ubehlo viac ako 15 rokov a možnosti CRT sa dostali do nových dimenzií. V prvom rade sa významne rozčerili potenciálne zdroje kmeňových buniek využiteľných na liečbu Pch. Embrionálne kmeňové bunky s etickými problémami spojenými s ich získavaním, pomerne vysokým rizikom tvorby tumorov, imunogenicitou môžu pri liečbe Pch nahradiť kmeňové bunky z iných zdrojov.

Nádeje v tomto smere vyvolal objav indukovaných pluripotentných kmeňových buniek (iPSCs) [4]. Tie môžu byť odvodené z tkaniva dospelého pacienta, čím sa obchádza etický problém aj riziko imunitnej rejekcie tkaniva. Zdá sa, že sa darí vyriešiť aj riziko tumorigenicity [5]. Ďalším zdrojom dopaminergných neurónov môžu byť mezenchymálne kmeňové bunky (MSCs) získané z kostnej drene alebo umbilikálnej krvi. Tieto kmeňové bunky dokážu dokonca prechádzať cez hematoencefalickú bariéru a migrovať v mozgovom tkanive [6], čo by uľahčilo a zjednodušilo aplikáciu takejto liečby. Prekážkou je zatiaľ pomerne malá schopnosť týchto buniek diferencovať sa na neurálne bunky. Kmeňové progenitorové bunky (Neural Stem Cells; NSCs) sa nachádzajú aj v niektorých špecifických regiónoch mozgu dospelého človeka (hipokampus a oblasť pod laterálnymi komorami). Vzhľadom k tomu, že tieto multipotentné bunky sa môžu diferencovať len na neuróny, resp. gliálne bunky, významne sa tým zmenšuje ich tumorigénny potenciál. iPSCs, MSCs a NSCs sú perspektívnym zdrojom dopaminergných neurónov na liečbu Pch. Je však stále potrebné doriešiť problémy s nízkou produkciou a diferenciáciou týchto buniek a tiež malým prežívaním po transplantácii.

Posledné roky priniesli aj poznatky o mechanizme účinku transplantovaných kmeňových buniek pri Pch. Ich efekt spočíva jednak v podpore endogénnej neurogenézy, diferenciácii dopaminergných neurónov a uvoľňovaní dopamínu. Druhý nepriamy vplyv transplantácie je sprostredkovaný trofickými faktormi. Kmeňové bunky produkujú rôzne trofické faktory ako Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Nerve Growth Factor (NGF), Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor (CDNF), alebo Glial-Derived Neurotrophic Factor (GDNF). Tento efekt sa pozoroval najmä u štepov obsahujúcich NSCs a MSCs [7,8]. Vzhľadom k tomu, že chýbajúci dopamín dokážeme v súčasnosti pomerne úspešne nahradiť medikamentóznou liečbou, práve trofický a neurorestoratívny efekt bunkovej terapie Pch predstavuje najväčšiu výzvu.

✉
prof. MUDr. Ján Benetin, PhD.
Neurologická klinika SZU a UN Bratislava, Slovenská republika

Literatúra

1. Raymond T Bartus RT, Weinberg MS, et al. Parkinson's disease gene therapy: success by design meets failure by efficacy. Mol Ther 2014;22(3):487–97.
2. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease N Engl J Med 2001;344(10):710–9.
3. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. Ann Neurol 2003;54(3):403–14.
4. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006;126(4):663–76.
5. Chiou SH, Jiang BH, Yu YL, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 regulates nuclear reprogramming and promotes iPSC generation without c-Myc. J Exp Med 2013;210(1):85–98.
6. Li Y, Chen J, Wang L, et al. Treatment of stroke in rat with intracarotid administration of marrow stromal cells. Neurology 2001;56(12):1666–72.
7. Rafuse VF, Soundararajan P, Leopold C, et al. Neuroprotective properties of cultured neural progenitor cells are associated with the production of sonic hedgehog. Neuroscience 2005;131(4):899–916.
8. Yasuhara T, Matsukawa N, Hara K, et al. Transplantation of human neural stem cells exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease. J Neurosci 2006;26(48):12497–511.